

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA



**FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA**

2015/2016

Linfangioleiomiomatose Pulmonar

Cristina Maria Lufinha Viera Miranda
Nº12860

Orientadora: Dra. Paula Monteiro

Clínica Universitária de Pneumologia

Índice

Resumo.....	2
Abstract	2
Epidemiologia	5
Apresentação Clínica	7
Patofisiologia.....	12
Diagnóstico	16
Provas de Função Respiratória.....	20
Diagnóstico Diferencial.....	22
Tratamento	23
Follow up	30
Prognóstico.....	31
Casos Clínicos e Discussão.....	33
Bibliografia	36

Resumo

A Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença multisistémica rara, predominantemente pulmonar, de etiologia desconhecida que afecta quase exclusivamente mulheres em pré-menopausa. Caracteriza-se pela destruição quística progressiva do parênquima pulmonar e pela obstrução das vias aéreas, vasos sanguíneos e linfáticos, por proliferação e infiltração das células musculares lisas atípicas, com perda da função pulmonar. Pode ocorrer de forma esporádica ou em associação com o Esclerose Tuberosa (TSC-LAM), e ambas estão associadas a mutações nos genes supressores de tumor TSC. Clinicamente, apresenta-se por dispneia de esforço progressiva, pneumotóraces recorrentes ou derrame pleural e pela presença na TCAR (Tomografia Computorizada de Alta Resolução) de quistos pulmonares, angiomiolipomas abdominais e linfangioleiomiomas. O diagnóstico de LAM requer a realização de TCAR e um contexto clínico compatível ou biópsia de tecido pulmonar. Não existe tratamento efectivo e aprovado, capaz de reverter as alterações funcionais ou de travar a lesão pulmonar, sendo o transplante pulmonar oferecido em caso de doença avançada. A doença apresenta um curso insidioso, com uma taxa de progressão de destruição do parênquima pulmonar e de obstrução das vias aéreas extremamente variável.

Neste trabalho são, concomitantemente, apresentados 3 casos clínicos de LAM em seguimento no Hospital de Santa Maria.

Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a multisystemic rare disease, predominantly pulmonary, with unknown etiology, that affects woman almost exclusively. It is characterized by the cystic destruction of the lung parenchyma and by the obstruction of airways, blood vessels and lymphatics, that occurs by the progressive proliferating and infiltrating smooth musclelike cells, that leads to the loss of pulmonary function. LAM can occur without evidence of other disease or in conjunction with tuberous sclerosis (TSC-LAM), and both forms are associated with somatic or genetic mutations of the tumor suppressor genes TSC. Clinically presents with progressive breathlessness on exertion, recurrent pneumothorax or chylous fluid collections and by

the presence in High resolution computed tomography of pulmonary cysts, abdominal angiomyolipomas and lymphangioleiomyomas. The diagnosis of pulmonary LAM requires an HRCT and a compatible clinical context or a positive lung biopsy [1,6]. No effective treatment currently exists for this progressive disorder, capable of reverses the functional abnormalities or stop evolution of the lung damage. In fact, it can be offered lung transplantation for patients with severe disease.

This study also describes three case reports of patients with LAM.

Definição

LAM é uma doença multisistêmica rara e progressiva, com manifestações pulmonares predominantes. Afecta maioritariamente mulheres em idade reprodutiva, havendo no entanto casos descritos em mulheres pós-menopausa. Muito raramente, é diagnosticada em homens ou crianças. [1, 2, 4, 5]

Ocorre de forma esporádica (S-LAM), sem evidência de transmissão hereditária ou, em 30-40% dos doentes diagnosticados com TSC-LAM. [5, 6] Este síndrome de transmissão autossómica dominante é caracterizado por tumores hamartomatosos em vários órgãos (cérebro, retina, pele, coração, rins, fígado e pulmões), calcificações cerebrais, convulsões, autismo, atraso mental e manifestações pulmonares semelhantes às de S-LAM, afectando 1 em 12000-14000 crianças com idade inferior a 10 anos ou 1 em 6000 recém-nascidos. Tanto S-LAM como TSC-LAM são causadas por mutações nos genes TSC-1 ou TSC-2. [1, 3]

A LAM caracteriza-se pela proliferação gradual de células musculares lisas atípicas (células LAM) nas paredes das vias aéreas, vasos linfáticos e sanguíneos, conduzindo à destruição quística do parênquima pulmonar, obstrução das vias aéreas e linfáticos, e oclusão venosa. [2, 3]

Clinicamente, as doentes manifestam dispneia de esforço progressiva, pneumotóraces recorrentes e quilotórax. [2] Verifica-se também a presença de adenopatias torácicas e abdominais, massas quísticas abdominais denominadas linfangioleiomiomas e angiomiolipomas renais. [5]

Atualmente, não existe terapêutica curativa, contudo, em casos de doença avançada e grave obstrução das vias aéreas, é considerada a realização de transplante pulmonar. [2] A evolução da doença pode conduzir, em última instância, à falência pulmonar e morte. No entanto, estão descritas taxas de sobrevivências aos 10 anos superiores a 70%. [4, 7]

Epidemiologia

A incidência e a prevalência de LAM são desconhecidas, no entanto estima-se que a prevalência global seja de 1 em 400000 mulheres e a incidência de 1-2,6 casos por 1000000 mulheres. [2, 5, 10]. As verdadeiras taxas de prevalência e de incidência poderão estar subestimadas pela latência da apresentação clínica, pela dificuldade no diagnóstico diferencial com determinadas patologias e também pela ausência de testes de diagnóstico específicos. [8, 9, 10] Estudos recentes apontam que a prevalência poderá ser aproximadamente de 2-5 por 1000000 mulheres. [9]

A LAM é uma manifestação pulmonar em 30-40% dos doentes com Esclerose Tuberosa, afectando quase exclusivamente mulheres em idade reprodutiva. [5, 6, 10]

Um estudo recente indica que cerca de 80% das mulheres com TSC irão desenvolver quistos pulmonares e que apenas 13% dos homens com TSC apresentarão quistos pulmonares, tendo estes uma doença clinicamente menos relevante que as mulheres. [3]

Embora a prevalência de TSC-LAM indique que esta síndrome seja 5 a 10 vezes mais comum que S-LAM, mulheres com S-LAM representam cerca de 85% das doentes registadas em LAM Foundation e NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) LAM Registry. Dados de NHLBI LAM Registry indicam também que TSC está presente em apenas 14,8% das doentes com LAM [16]. Estas observações sugerem que TSC-LAM é uma doença mais ligeira que S-LAM ou que as co-morbilidades das doentes com Esclerose Tuberosa são prioritárias, colocando as manifestações pulmonares em 2º plano. [4]

TSC-LAM desenvolve-se em doentes com uma mutação hereditária e outra adquirida nos genes TSC-1 e TSC-2, afectando de forma semelhante os dois sexos. No entanto, S-LAM tem origem em duas mutações adquiridas no gene TSC-2. Também estas constatações clarificam porque a LAM é tão frequente em doentes com TSC, sendo a S-LAM uma doença rara. [1]

A LAM afeta predominantemente mulheres em idade reprodutiva. Muitos estudos apontam a média da idade de aparecimento de sintomas por volta dos 35 anos [4, 7, 11, 12]. Contudo, Ryu et al indicam, com base nos dados de NHLBI LAM

Registry, que os sintomas de LAM aparecem em média por volta dos $38,9 \pm 0,73$ anos e que esta doença tem cada vez mais sido diagnosticada em mulheres mais velhas com uma média de idade de $41 \pm 0,65$ anos [16]. Hohman et al indicam que esta doença pode ser considerada uma doença das mulheres com idades entre 45 e 60 anos, com a moda de idade de diagnóstico aos 44 anos [10]. Menos frequentemente, esta doença é diagnosticada em mulheres pós-menopausa. Há, porém, casos descritos de LAM em 4 homens (3 com Esclerose Tuberosa e 1 sem Esclerose Tuberosa) e num número reduzido de crianças. [5, 10, 11, 12]

Uma vez que a LAM se manifesta primeiramente por sintomas inespecíficos e não existem testes de diagnósticos específicos, o diagnóstico é frequentemente realizado com atraso de meses ou anos. [7, 10, 11, 12, 16]

A mortalidade ao fim de 10 anos, após o início dos sintomas é de aproximadamente 10 a 20% e de cerca de 30% a partir do momento em que se realiza a biopsia pulmonar. No entanto, estas estimativas são muito variáveis, uma vez que existem casos documentados de LAM com mais de 30 anos de evolução e em octogenárias [4, 11]

Estudos recentes descrevem taxas de sobrevivências aos 10 anos superiores a 70%: Johnson indica uma taxa de sobrevivência aos 10 anos de 79% [7]; Steagall et al referem taxas de sobrevivência aos 10 anos de 91,3% e 92% para doentes com e sem história de pneumotórax, respectivamente [13]; Oprescu et al mencionam taxa de sobrevivência aos 10 anos sem transplante pulmonar de 86% [3, 11, 20]. Estes dados são concordantes com os apresentados por Johnson et al (taxa de sobrevivência aos 10 anos de 91%) [14] e por Hayashida et al (taxa de sobrevivência aos 10 anos de 76%) [15].

No seu estudo, Oprescu et al indicam ainda sobrevivência média de 3 décadas desde o início dos sintomas e sobrevivência sem transplante de 29 anos desde o início dos sintomas e de 23 anos desde diagnóstico [3, 11].

Apresentação Clínica

Clinicamente, a LAM é uma doença muito variável e caracteriza-se por dispneia de esforço progressiva, pneumotóracas recorrentes, tosse e derrame pleural. Embora as manifestações pulmonares consequentes da substituição do parênquima pulmonar normal por quistos de paredes fins, predominem, ocasionalmente, LAM pode manifestar-se exclusivamente no abdómen [2, 4].

O sintoma mais comum de LAM é a dispneia de esforço, presente em mais de 70% dos doentes e sendo resultado da obstrução ao fluxo aéreo e da destruição quística do parênquima [1,3]. Frequentemente é o sintoma inicial desta doença e estas doentes apresentam um pior prognóstico, possivelmente porque apresentações mais exuberantes como pneumotóracas recorrentes aceleram a investigação diagnóstica.

Normalmente, as doentes experimentam dispneia de agravamento progressivo, sendo que metade das doentes apresentam dispneia para pequenos esforços 10 anos após o início dos sintomas [3].

A ocorrência de pneumotórax é a forma de apresentação da doença em 40% das doentes [1, 5], ocorrendo antes da confirmação do diagnóstico em mais de metade das doentes [17]. Tem uma incidência global de cerca de 66%, apresentado prevalência semelhante na S-LAM e TSC-LAM [1, 3, 4, 5, 7, 13, 17]. O pneumotórax inicial ocorre na maioria das doentes entre a terceira e a quarta década de vida e menos frequentemente nas segunda, quinta e sexta década de vida. Doentes cuja primeira manifestação da doença é um pneumotórax são diagnosticados mais cedo que os doentes com dispneia como primeiro sintoma. Grande parte dos pneumotóracas é sintomática, sendo que as doentes referem predominantemente a ocorrência de dispneia e dor torácica e ocorrem durante o repouso ou actividade ligeira. Aparentemente não apresenta predilecção por nenhum dos lados e são raros os casos de pneumotórax bilateral simultâneo. [17]

Na maioria dos casos recidiva, numa taxa de cerca de 70%, a maior entre todas as doenças pulmonares crónicas, e o número de pneumotóracas recorrentes é em média de 4,4 [1, 3, 4, 5, 7, 12, 17]. Em cerca de metade dos casos, a recorrência é ipsilateral. O intervalo de tempo entre o pneumotórax inicial e a recorrência ipsilateral é de cerca de 1,8 anos, intervalo 50% mais curto que o intervalo para o aparecimento de um

pneumotórax contralateral. O intervalo médio para o aparecimento da segunda recidiva é de cerca de 1,3 anos. Quanto mais longa for a doença, maior a probabilidade de formação e ruptura de quistos maiores, sendo assim maior a probabilidade de ocorrência de pneumotórax.[17]

Apenas 30% das doentes LAM não terão um pneumotórax durante o curso da doença [17].

O pulmão das doentes LAM apresenta numerosos quistos de tamanho variado, desde poucos milímetros a centímetros de diâmetro, que envolvem frequentemente a superfície pleural. Pneumotórax podem ocorrer por ruptura dos quistos no espaço pleural ou por disrupção da parede alveolar e perda de ar para o interstício pulmonar, mediastino e espaço pleural. [17] O tamanho dos quistos pulmonares na LAM, nomeadamente maiores que 0,5 cm, bem como determinados polimorfismos em genes de colagénio, COL1A2 e COL3A1, e da metaloproteinase 1 (MMP-1), parecem estar significativamente associados, a um risco mais elevado de aparecimento de pneumotórax [4, 13, 13].

Doentes com pneumotórax apresentam, geralmente, valores iniciais mais baixos de capacidade pulmonar total (CPT) e de capacidade vital forçada (CVF). Também ao longo da progressão da doença, estes valores se encontram mais baixos, provavelmente como resultado da realização de pleurodese [13].

Quanto maiores os quistos pulmonares, maior a probabilidade de ocorrência de pneumotórax; o que, em fases iniciais da doença, pode ser indicativo de declínio mais rápido do FEV1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo). Em doentes com doença moderada, a existência de um pneumotórax condiciona uma diminuição mais acentuada do FEV1 [13].

Muitos estudos mencionam que doentes com pneumotórax são mais jovens e apresentam menos dispneia em repouso e durante exercício tal como maior taxa de sobrevivência (89%) em comparação com as doentes sem história de pneumotórax (47%) [3,4]. No entanto, Steagall et al indicam que a presença de pneumotórax pouca

influência sobre a sobrevivência destas doentes, sendo esta de 91,3% e de 92% ao fim de 10 anos, na presença ou ausência de pneumotórax, respectivamente [13]

Outros sintomas respiratórios menos comuns numa fase mais precoce, mas que tendem a desenvolver-se com a progressão da doença são: hemoptises, quiloptises, toracalgia, tosse não produtiva e quilotórax [2, 3, 7, 12]. Quilotórax ocorre em cerca 1/3 dos doentes, podendo ser uni ou bilateral e tendendo também a recorrer. [1,10]

As complicações mais comuns da LAM, nomeadamente, pneumotórax, derrame pleural e hemoptises parecem ser causadas pelo menos em parte, pela proliferação e invasão anormal das células musculares lisas atípicas, que ocorre em torno dos bronquíolos, linfáticos e vasos sanguíneos, respectivamente [10].

A obstrução do fluxo venoso pulmonar e a consequente distensão e hipertensão venosa pulmonar que ocorrem na LAM, parecem estar na origem das hemoptises, existentes em 40% dos pacientes [10].

A hemossiderose, é um evento comum, consequência da hemorragia subclínica, originada pela ruptura de vénulas tortuosas e dilatadas [10].

Para além das manifestações pulmonares, as doentes com LAM apresentam também manifestações extrapulmonares nomeadamente: ascite quilosa, quilúria, linfadenopatias abdominais e pélvicas, linfoangioliomiomas abdominais e angiomiolipomas renais. [1, 2, 3, 7, 10]

Um terço das doentes apresenta ascite quilosa [10], sendo que, em casos raros, esta pode ser a manifestação inicial da doença. Em 10% das doentes com doença avançada verifica-se esta manifestação abdominal, normalmente associada à ocorrência de quilotórax. [3]

Verifica-se a presença de adenopatias retroperitoneais e crurais em 30% das doentes. Estas são, geralmente, assintomáticas. [1]

Os angiomiolipomas, tumores benignos geralmente localizados nos rins, aparecem em cerca de 80-90% dos pacientes com TSC-LAM e em 40-50% das pacientes com S-LAM. São compostos por numerosos vasos sanguíneos displásicos, músculo liso e gordura numa quantidade variável. Variam de 1mm a mais de 20 cm de diâmetro, alterando a arquitectura renal. São vascularizados pela artéria renal ou por vasos sanguíneos aberrantes. Na maioria dos pacientes, os angiomiolipomas são clinicamente silenciosos, sem alterações da função renal, mas ocasionalmente podem ser palpáveis, causar dor no flanco, hidronefrose, hematúria e perda da função renal. O seu tamanho e a existência de aneurismas estão relacionados com o risco de hemorragia abdominal. Nos pacientes com S-LAM, os angiomiolipomas são habitualmente unilaterais, pequenos, solitários e restritos ao rim, contrariamente aos da TSC-LAM que são maiores, múltiplos, mais propensos a causar hemorragia e a invadir o baço ou o rim [1, 2, 3, 4, 5]

Linfangioleiomiomas são estruturas quísticas de tamanho variado presentes no mediastino posterior, abdómen, retroperitонеu e pélvis. Estão presentes em cerca de 10% das doentes com LAM e podem originar sintomas como náusea, distensão abdominal, edema periférico e sintomas urinários. [1, 3] Linfomas, sarcomas abdominais e cancro do ovário são diagnósticos diferenciais a considerar. [2] Estas estruturas surgem pela proliferação de células epitelióides na parede dos vasos linfáticos e consequente obstrução ao fluxo linfático. [3]

Apresentam também um risco aumentado de crescimento de meningioma, especialmente se houver administração concomitante de progesterona. [1, 7].

A LAM é também associada à redução da densidade mineral óssea numa proporção significativa de doentes. [5]

O exame objectivo apresenta-se normal na maioria dos casos, mas eventualmente é possível encontrar crepitações, sibilos, hipocratismo digital, ascite, massas abdominais ou sinais clínicos de derrame pleural ou pneumotórax [1, 4]

A destruição do parênquima pulmonar e a obstrução das vias aéreas que ocorrem progressivamente, ao longo da evolução da doença, conduzem em última instância à

falência pulmonar, *cor pulmonale* e morte. Esta progressão é muito variável uma vez que algumas doentes apresentam uma rápida diminuição da função pulmonar e outras têm uma evolução indolente ao longo de duas ou três décadas. [7, 10]

Em diversos estudos, a gravidez está associada a aceleração da progressão da doença e do declínio da função pulmonar e aumento de risco de exacerbações como pneumotórax ou quilotórax. Doentes cuja função respiratória de base esteja reduzida toleram menos bem as exacerbações durante a gravidez. Contudo, uma vez que os potenciais risco da gravidez ainda não foram devidamente estudados, recomenda-se uma avaliação individual dos riscos de cada doente, a qual deve ser exaustiva e correctamente informada, de modo a participar activamente na decisão a tomar. [2, 3, 4, 5, 7, 10]

Apesar das manifestações pulmonares idênticas, LAM e Esclerose Tuberosa (TSC) são síndromes distintas. A TSC apresenta hereditariedade mendeliana, afectando igualmente ambos os sexos mas o envolvimento pulmonar, tal como S-LAM, afecta quase exclusivamente mulheres em idade reprodutiva. [3, 7, 10]

Para além das manifestações pulmonares, a TSC afecta também a pele e o sistema nervoso central. As suas manifestações iniciam-se por voltas dos 16 anos. Os doentes com TSC apresentam lesões cutâneas típicas como angiofibromas faciais ou periungueais, manchas de Shagreen, máculas hipopigmentadas e adenoma sebáceo. Estes doentes têm também envolvimento neurológico marcado por convulsões, autismo, atraso mental, calcificações cerebrais e astrocitomas de células gigantes. [3, 7]

As doentes com S-LAM, comparativamente às doentes com TSC-LAM, possuem maior envolvimento pulmonar e linfático, apresentando com maior frequência linfangioleiomiomas abdominais, dilatação do ducto torácico, derrame pleural e ascite. Apresentam também um risco aumentado de crescimento de meningioma, especialmente se houver administração concomitante de progesterona. No entanto, as doentes com TSC-LAM têm maior envolvimento ósseo e menor densidade mineral óssea. [3]

Patofisiologia

Ambas as formas de LAM são causadas por mutações nos genes da esclerose tuberosa, TSC1 e mais frequentemente no TSC2 (60% dos casos de TSC-LAM e a totalidade de S-LAM). [1, 3, 4, 10]

O modelo de patogénese prevalente para a LAM, sugere que esta se desenvolve através de um mecanismo “two hit”, segundo o qual a ocorrência de uma mutação num dos genes TSC1 ou TSC2 de uma célula normal, é seguida de uma segunda mutação, originando perda de heterozigotia. Esta por conseguinte, origina perda da função proteica, disfunção da supressão tumoral e proliferação local aberrante, com eventual formação de displasias ou neoplasias. Segundo este mecanismo, considera-se que S-LAM se desenvolve a partir de 2 mutações somáticas adquiridas que ocorrem apenas em células do pulmão, rim e nódulos linfáticos e TSC-LAM a partir de uma mutação na linha germinativa e outra adquirida. Está descrito também, que mutações nos genes TSC2, estão associadas a formas mais graves de doença, que nos genes TSC1 [4, 19].

De uma forma geral, considera-se que a LAM funciona como a mais simples das neoplasias humanas [19].

TSC1 e TSC2 são genes supressores tumorais, localizados nos cromossomas 9q34 e 16p13, respectivamente. O TSC1 codifica a hamartina e o TSC2 codifica a tuberina, proteínas importantes na transdução de sinal a partir de receptores membranares. A tuberina está envolvida no ciclo celular, crescimento e proliferação celular, inibindo a progressão do ciclo celular ao estabilizar níveis de p27KIP1. A hamartina tem um papel activo na reorganização do citoesqueleto de actina através do aumento dos níveis de Rho-GTP e activação de proteínas ERM . [1, 3]

Diversos estudos demonstram que estas duas proteínas e as suas funções estão associadas in vivo. Um dos papeis do complexo hamartina-tuberina é a inibição de mammalian da cascata de sinalização da rapamicina 1 (mTOR1), uma quinase reguladora do crescimento e proliferação celulares a partir da integração de sinais de factores de crescimento, energia e stress, através de dois mecanismos: 1) fosforilação e activação de S6 quinase, o que promove a ligação dos constituintes dos ribossomas; 2) promoção da fosforilação de 4E-BPI, uma proteína que activa o factor de iniciação de translação eIF4E, permitindo a síntese de proteínas. O Complexo hamartina-tuberina

mantem mTOR inactivo pela capacidade de tuberina de inactivar Rheb. A hamartina, por sua vez, funciona como um componente regulador da tuberina, estabilizando e facilitando as suas acções. [1, 3, 4, 18]

Desta forma, mutações no complexo formado pelos genes TSC1/TSC2 causam disfunção do complexo hamartina-tuberina, predispondo à activação da Rheb, a qual por sua vez vai promover a activação constitutiva da via mTOR1, o que conduz ao aumento da transcrição proteica, à proliferação e crescimento celular [3,4, 7, 19]

O mTOR1 é ainda regulador negativo da autofagia [20].

Alguns estudos verificaram o envolvimento da família Rho de GTPases, nomeadamente a RhoA GTPase, na organização do citoesqueleto de actina e na regulação da mobilidade, transformação e invasão celular e metastização das células LAM, sendo a sua actividade igualmente modulada pelos genes TSC1 e TSC2, através de mTOR2 [3, 19]. mTOR2 controla ainda a sobrevivência celular através da activação da quina se Akt. [20]

Estes genes funcionam como um complexo integrador de sinais como factores de crescimento, armazenamento de energia, hipoxia. Diversos factores de crescimento, aquando da ligação ao receptor membranal, activam fosfatidilinositol-3-quinase que cataliza a activação de Akt, que, por sua vez, fosforila e inibe a tuberina, promovendo o crescimento e a proliferação celular. O complexo hamartina-tuberina pode ainda ser inactivado por ERK2. [1, 3, 9, 18]

Também níveis elevados de AMP, em casos de privação de energia, activam AMP-quinase que fosforila e activa o complexo hamartina-tuberina. [1, 18]

A LAM é caracterizada por lesões pulmonares que consistem em células LAM nas paredes de quistos ao longo dos vasos sanguíneos, linfáticos e bronquíolos. Também encontram lesões não quísticas que correspondem a infiltrados nodulares de células LAM. [2, 3]

Existem duas sub-populações de células LAM: células fusiformes e células epitelióides com grande citoplasma e núcleo pequeno. Tanto as células fusiformes como as epitelióides expressam marcadores de proteínas contrácteis como α -actina, vimentina e desmina e somente células epitelióides expressam glicoproteína gp100. A expressão

de glicoproteína gp100 está inversamente relacionada com a expressão de antígeno nuclear de proliferação celular, um marcador de síntese de DNA e proliferação. O centro dos nódulos é ocupado por células fusiformes que têm grande capacidade proliferativa e à periferia encontram-se as células epitelióides [1, 2, 3]

Receptores de estrogénio, progesterona e factores de crescimento podem ser encontrados nas células LAM [18]

A fonte primária de células LAM permanece desconhecida, embora estas possam ter origem nos angiomiolipomas e no sistema linfático. Contudo, 50% dos casos de S-LAM, não cursam com angiomiolipomas [1, 18].

A possibilidade de isolar células mutadas, nos fluidos corporais de doentes com LAM, é compatível com a hipótese de existência de transmissão sanguínea e disseminação linfática da doença. A existência de mutações semelhantes no TSC2 de lesões pulmonares e em angiomiolipomas, e a recorrência de lesões no pulmão dador de uma doente transplantada, corroboram a favor da provável capacidade de metastização das células LAM. Desta forma, LAM é considerada uma doença maligna de baixo grau. [1, 18, 20]

A formação de quistos pode ocorrer por distensão dos espaços aéreos a jusante da oclusão pelas células LAM ou por degradação da matriz extracelular causada por proteinases. O excesso de MMP e de seus activadores encontrados nas células LAM, nomeadamente MMP1, MMP2, MMP9, MMP14 e MT1-MMP, a ausência de inibidor tecidual da MMP-3, denunciam o envolvimento concomitante das MMP nos mecanismos proteolíticos da doença, nomeadamente na degradação do tecido de conexão da matrix e na formação de quistos, e reflectem a importância da linfangiogénese na patogénese da LAM. A clivagem de ligandos de factor de crescimento semelhante à insulina por MMP1 pode ainda promover o crescimento de células LAM. Foi ainda descoberta a expressão de catepsina-K, uma protease, pelas células LAM em lesões pulmonares e angiomiolipomas. [1, 2, 3, 4]

A abundante expressão de marcadores linfáticos endoteliais nas células LAM, nomeadamente VEGF-C, VEGF-D e o seu receptor VEGFR3 são igualmente a favor da contribuição fundamental que a linfangiogénese desempenha na patogénese e na progressão da LAM [2, 3]

Visto que, a LAM ocorre classicamente em mulheres em idade fértil, menos frequentemente no pós menopausa, muito raramente antes da menarca e que é acelerada durante a gravidez e pela administração de estrogénios exógenos, considera-se que o estrogénio possa desempenhar um papel fundamental na progressão da doença. De modo semelhante, a detecção de receptores de estrogénio e progesterona nas células LAM, até mesmo nos casos de LAM em homens, corrobora esta hipótese. Além disso, a taxa de declínio da função pulmonar é superior em mulheres pré-menopausa. [3, 7, 10, 18] Foi descoberto que a tuberina interage directamente com receptor intracelular alfa de estrogénio ($ER\alpha$) resultando em inibição do crescimento celular pela diminuição da activação de receptor- β de factores de crescimento derivados de plaquetas e pela via de sinalização de ERK1/2. Também outras vias de sinalização dependentes de $ER\alpha$ são activadas por estrogénio, nomeadamente a cascata de Akt que liberta células com deficiência de tuberina ou hamartina, através do feedback inibitório que ocorre por activação constitutiva da via S6K1. [1, 3]

Um estudo demonstrou, a correlação existente entre o aparecimento da LAM em mulheres no pós menopausa e a realização de terapêutica hormonal de substituição, dados que são a favor, da progressão da doença com a administração de estrogénios. Pelo que, terapêuticas que contenham estrogénios exógenos devem ser evitadas [5, 7, 10]. Num outro estudo, foi verificada também uma correlação entre a toma de contraceptivos orais e a primeira apresentação da doença ou um agravamento da mesma, contudo esta associação não tem sido consistentemente comprovada [10, 16]. As doentes devem ser, ainda, informadas de que a gravidez predispõe a um maior risco de progressão da doença e de complicações associadas, nomeadamente pneumotórax, derrame pleural e angiomiolipomas hemorrágicos [3, 5]

A influência dos factores ambientais no desenvolvimento de LAM permanece ainda desconhecida [10].

Diagnóstico

O aparecimento de pneumotórax recorrentes, derrame pleural, ascite ou diminuição da tolerância ao exercício em qualquer mulher, deve levantar a suspeita de LAM [10]. Contudo, em média uma mulher com LAM apresenta sintomatologia 3 a 5 anos e cerca de 2,2 pneumotórax, antes do estabelecimento do diagnóstico de LAM [7, 10, 11, 12, 16, 17].

Os exames de imagem têm um papel fundamental na detecção das manifestações pulmonares e extrapulmonares de LAM e no estabelecimento do diagnóstico. [1, 2, 3, 5, 10]

A radiografia torácica (RxT) pode apresentar-se normal, principalmente numa fase precoce da doença, ou revelar alterações reticulares difusas e simétricas, quistos por todas as áreas pulmonares e opacidades em vidro fosco, decorrentes da proliferação difusa de células musculares lisas imaturas, das hemorragias alveolares e da hemossiderose pulmonar. É também possível visualizar um pulmão hiperinsuflado ou com alterações enfisematosas em caso de doença avançada. [1, 2, 3, 7, 10]

A RxT permite ainda diagnosticar pneumotórax e derrames pleurais. [1, 2]

A TCAR possui valor diagnóstico superior à RxT, permitindo visualizar quistos parenquimatosos na presença de um RxT normal [1, 5]. Estes quistos são múltiplos, bem definidos e circunscritos, de paredes finas, redondos ou ovais, homogeneamente distribuídos por todos os lobos de pulmões com volumes preservados ou aumentados [1, 3, 4, 5, 10]. O parênquima pulmonar interveniente apresenta-se muitas vezes normal, mas à medida que a doença progride, os quistos alargam e coalescem, causando distorção do tecido pulmonar adjacente [10]. Em doentes com envolvimento linfático, quilotorax, adenopatias, dilatação ducto torácico e infiltrações do interstício pulmonar podem ser visualizados.[3]

As lesões pulmonares quísticas não são patognomónicas da LAM, porém a visualização na TCAR torácica de quistos pulmonares, de paredes finas, difusamente distribuídas, num contexto clínico compatível, é altamente sugestiva do diagnóstico [5, 10].

De acordo com a existência de correlação entre a extensão das alterações quísticas detectadas pela TCAR e a gravidade da doença, esta possui não só valor diagnóstico como prognóstico. [13, 18]

O diagnóstico de LAM requer a realização de TCAR e um contexto clínico compatível ou biópsia de tecido pulmonar. [1, 4, 5]

Quando a biópsia é necessária, o tecido pulmonar pode ser obtido através de abordagem transbrônquica, toracoscopia ou biópsia aberta [10, 12].

O diagnóstico histológico deve ser considerado quando são evidentes quistos, proliferação nodular multifocal de células fusiformes e células epitelióides perivasculares. Posteriormente, este pode ser confirmado pela análise imunohistoquímica da amostra. [3, 5, 10]

A gravidade histológica de LAM (LHS – LAM histology score) pode ser quantificada pela extensão da substituição do parênquima normal por quistos e nódulos de células LAM. Desta forma, existem 3 graus de gravidade: LHS-1, LHS-2 e LHS-3 caso a percentagem de tecido substituído seja inferior a 25%, de 25% a 50% e superior a 50%. Diferentes sobrevivências foram observadas em doentes com diferentes graus LHS, tendo esta classificação um importante valor prognóstico [13, 18]

O diagnóstico anatomopatológico, baseia-se nas características morfológicas das células LAM. As células fusiformes e epitelióides expressam marcadores de proteínas contrácteis (α -actina, vimentina e desmina) mas apenas as células epitelióides reagem com um anticorpo monoclonal (HMB-45) que reconhece a gp100 e que marca células de melanoma e melanócitos imaturos [1, 2, 5, 10]. Estes marcadores, aumentam a especificidade e a sensibilidade da avaliação histológica de amostras de tecido pulmonar, derrame pleural, angiomiolipomas, linfoangioleiomiomas e ascite, possibilitando identificar rapidamente e eficazmente lesões LAM [1, 5, 10]

Receptores de estrogénio e progesterona, encontrados em 50% das doentes, também ajudam a reforçar o diagnóstico [5, 7].

Os resultados laboratoriais, incluindo contagem de células sanguíneas, níveis sanguíneos de enzimas hepáticas e análise da urina, geralmente não revelam alterações relevantes para o diagnóstico. [10, 12]

Foi descoberta a expressão de marcadores do endotélio linfático (podoplanina e o seu ligando D2-40, VEGF-C, VEGF-D, VEGFR3) pelas células LAM e a elevação superior a 3 vezes nos valores de VEGF-D no soro de doentes LAM. Os valores de VEGF-D no soro estão relacionados com a diminuição da capacidade de difusão (DLCO) e com extensão da doença visualizada por TCAR, mas também com o uso de oxigénio, menor resposta aos broncodilatadores, menor qualidade de vida, menor capacidade de realização de actividades da vida diárias e maior obstrução aérea. Desta forma VEGF-D poderá tornar-se um marcador útil no diagnóstico e na avaliação do prognóstico da doença. [1, 2, 3, 4]

Os achados extrapulmonares da LAM, nomeadamente angiomiolipomas, linfadenopatias, linfangioleiomiomas e ascite, encontrados em 2/3 das doentes ajudam a confirmar o diagnóstico. A TC é mais sensível que a Ecografia, podendo detectar tumores <1cm. A Ressonância Magnética (RM) pode ser útil em caso de alergia ao contraste iodado. [1, 3, 5] Todos os doentes devem realizar TC abdominal para diagnóstico de angiomiolipoma ou outras lesões abdominais. [5]

Radiologicamente, os angiomiolipomas renais apresentam áreas de densidade compatível com gordura, intercaladas com parênquima renal normal. Os tumores renais malignos, que podem derivar de carcinoma de células renais ou de angiomiolipomas com potencial maligno, ocorrem em cerca de 63% das doentes com LAM e mais frequentemente em doentes com TSC-LAM [19]. Pelo que, a visualização na TC ou na RM de massas renais sólidas com pequena fracção de gordura, na ausência de informação sobre o padrão de crescimento, exige a realização de biopsia [1, 3, 5].

Os linfangioleiomiomas são visualizados como massas bem circunscritas de dimensões variadas distribuídas axialmente ao longo dos linfáticos no mediastino, retroperitонеu e pélvis [1].

Recomenda-se também, a realização de uma TC craniana, na presença de sintomatologia compatível com meningioma ou em doentes a planear ou a fazer progesterona [5].

Hipoxémia arterial é comum e deverá ser diagnosticada por oximetria em caso de doença ligeira a moderada. Utiliza-se gasimetria arterial, em caso de doença

avançada, para excluir hipercapnia, definir indicação para oxigenoterapia e transplante pulmonar. [5]

O diagnóstico de LAM pode ser estabelecido por visualização de quistos pulmonares de paredes finas numa TCAR juntamente com biópsia de tecido pulmonar positiva ou diagnóstico ou suspeita de TSC e angiomiolipoma, quilotorax, ascite quilosa ou linfangioleiomioma. O diagnóstico de LAM é provável caso haja TCAR característica e uma história clínica compatível, angiomiolipoma, quilotorax ou ascite quilosa. [5]

Deve também, em doentes com LAM, ser pesquisada a existência de TSC através de história clínica completa e exame objectivo minucioso com avaliação da pele, sistema nervoso e retina. [5]

Provas de Função Respiratória

Na LAM, a capacidade pulmonar total (CPT) encontra-se geralmente aumentada, traduzindo hiperinsuflação pulmonar. [10, 18]

Cerca de 30% das doentes S-LAM e 53% das doentes TSC-LAM apresentam uma espirometria normal. As provas de função pulmonar podem também revelar um padrão obstrutivo ou misto após a realização de pleurodese ou toracotomia. 61% das doentes apresentam limitação do fluxo aéreo. 20-30% das doentes têm resposta positiva à utilização de broncodilatador. [3, 4, 5, 7, 10, 16]

Outras alterações apresentadas são a diminuição de DLCO em 57% das doentes e de FEV1. As alterações destes dois parâmetros estão relacionadas com a extensão das alterações histológicas e de TCAR e são utilizados para avaliar a taxa de progressão da doença e a resposta ao tratamento. Tendo em conta que DLCO se encontra alterado em mais pacientes e em muitos doentes sem obstrução ao fluxo aéreo, pode ser considerado um indicador de doença precoce. É também possível verificar um aumento do gradiente de O₂ alveolar-arterial. Observa-se aumento do volume residual (VR) e da relação VR/CPT como resultado da retenção de ar ao longo da progressão da doença. [3, 7, 10, 18]

As alterações da função pulmonar podem ser justificadas pelo aumento da resistência ao fluxo aéreo e pela diminuição da retracção elástica apenas observada em alguns doentes. [3, 10]

A prova de esforço cardiopulmonar, embora seja mais difícil de executar, pode fornecer informação útil especialmente em mulheres com doença mais leve, podendo revelar alterações nas trocas gasosas, limitação ventilatória, hipoxémia e hipercápnia. A prova da marcha de 6 minutos pode também ser realizada para avaliação da incapacidade, progressão da doença e da resposta ao tratamento em doentes sintomáticos. Estes testes podem desmascarar hipoxemia induzida pelo exercício, mesmo em casos de FEV1 e DLCO normais e determinar a necessidade de oxigénio suplementar. A diminuição de tolerância ao exercício é causado por fadiga muscular, alterações da ventilação, difusão e alterações cardiovasculares. [3, 5, 10, 18, 20]

Está demonstrada ainda a relação entre LHS e oxigénio consumido por unidade de tempo pois doentes com maior LHS têm menor volume de Oxigénio máximo ($\text{VO}_2\text{ max}$), sendo este um factor preditor de sobrevivência. [18]

Diagnóstico Diferencial

Várias patologias podem mimetizar LAM, no entanto o diagnóstico diferencial primário é feito com Histiocitose pulmonar de células de Langerhans (LCH) e enfisema. A morfologia dos quistos e a presença de antecedentes actuais ou passados de tabagismo são úteis na distinção destas entidades. [1, 4, 10]

Tanto LCH como enfisema por défice de α -1 antitripsina apresentam características imagiológicas compatíveis com LAM. No entanto, LCH é caracterizada pela visualização de quistos de paredes espessadas e forma irregular que ocupam predominantemente os lobos superior e médio do pulmão e poupam os ângulos costofrénicos. Estão, frequentemente associados a lesões nodulares difusas que podem ser confundidas com a hiperplasia pneumocística micronodular presente em doentes com TSC-LAM. No enfisema por défice de α -1 antitripsina é característico encontrar bolhas de ar difusas quistos largos e desprovidos de paredes definidas. [1, 2, 4, 10]

O Síndrome de Birt-Hogg-Dubé é igualmente diagnóstico diferencial de LAM, caracterizando-se por pneumotórax espontâneos, quistos lentiformes subpleurais, alterações cutâneas e tumores renais. [1, 4]

Na LAM pode observar-se um aumento dos volumes pulmonares tal como em LCH, Sarcoidose, Fibrose Quística, pneumonite de hipersensibilidade e ocasionalmente no enfisema. [10]

Outras doenças que cursam com quistos pulmonares, nomeadamente bronquiolite folicular e pneumonite linfocítica intersticial que apresentam quistos perivasculares, Síndrome de Sjogren, pneumonite de hipersensibilidade, a amiloidose, doença de deposição de cadeias leves, displasia broncopulmonar, sarcoma de estroma endometrial metastático ou leiomiosarcomas de baixo grau, podem também confundir-se com LAM. [1, 2, 3, 4, 10]

A Linfangiomatose é uma doença rara, associada à infiltração de músculo liso nos linfáticos torácicos e abdominais, adenopatias, linfangiomas, quilotorax e envolvimento ósseo variável. Apesar do envolvimento pulmonar, distingue-se da LAM porque afecta igualmente ambos os sexos, não produz quistos pulmonares e é imunofenotipicamente diferente, não corando com o HMB-45. [1, 4]

Tratamento

Não existe ainda, tratamento eficaz e aprovado para a LAM, capaz de reverter as alterações funcionais ou travar a lesão pulmonar [1, 5, 20]

Tendo em conta o conhecimento do papel que as hormonas femininas desempenham na etiologia da LAM, diversos tratamentos que antagonizam a acção estrogénica foram propostos: ooforectomia bilateral, progesterona, tamoxifeno e análogos de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) como triptorelina e goserelina. Todos estes fármacos têm apresentado resultados controversos e inconclusivos. [1, 2, 4, 10, 18, 20].

Nalguns estudos, obtiveram-se resultados positivos com progesterona (diminuição da taxa de declínio de DLCO1), sendo este o tratamento mais comumente utilizado [1, 2, 5]. Porém, outros autores não apresentam estes resultados positivos, indicando ausência de alteração de FEV1 e DLCO1 ou até mesmo agravamento da função pulmonar com o uso de progesterona [1, 4, 5, 10, 18, 20]. Desta forma, apenas está recomendada nas doentes sintomáticas ou com rápido declínio da função pulmonar, durante 12 meses, com controlo clínico e provas de função pulmonar a cada 3 meses. [1, 5, 10]

Não existem evidências, de que a ooforectomia bilateral, a terapêutica antiestrogénica com tamoxifeno ou análogos de GnRH consigam atrasar a taxa de progressão da LAM. [1, 5, 10, 18, 20]

Portanto, dado que não existem ainda estudos controlados sobre a eficácia dos tratamentos hormonais, estes tratamentos, à excepção da progesterona, devem ser evitados [1, 2, 5]

É de realçar também, que a resposta à terapêutica hormonal não é universal e portanto os resultados são muito variáveis [4].

Uma vez que a activação constitutiva da via de sinalização mTOR parece estar envolvida na patogénese de LAM, Sirolimus e Everolimus, imunossuppressores e inibidores de mTOR1, mostraram-se eficazes na estabilização da função pulmonar e na redução da dimensão de quilotorax, linfangioleiomiomas e angiomiolipomas. O estudo MILES verificou que o grupo de doentes medicados com sirolimus durante 12 meses

apresentava melhoria da capacidade vital, FEV1, sintomas e qualidade de vida quando comparado com o grupo de doentes medicados com placebo. Após descontinuação da terapêutica, os benefícios da terapêutica reverteram em 24 meses. Ainda em outro estudo, se concluiu que o tratamento com sirolimus durante 2 anos e 6 meses é eficaz na redução da dimensão de quilotorax, ascite e linfangioleiomiomas abdominais. O efeito de sirolimus em doentes com lenta taxa de declínio da função pulmonar ou com função pulmonar normal ou estabilizada é desconhecido. [2, 3, 20]

O estudo MILES demonstrou ainda redução dos níveis de VEGF-D no soro dos doentes. Esta diminuição manteve-se mesmo após descontinuação da terapêutica. [2]

Os efeitos adversos mais frequentemente observados são estomatite, hipercolesterolemia, infecções respiratórias superiores, diarreia, edema periférico, acne, hipertensão, cefaleias, leucopenia, trombocitopenia e proteinúria. [2, 20]

Desta forma, é recomendado o uso de sirolimus ou everolimus no tratamento de LAM em doentes com rápida diminuição da função pulmonar ou com quilotorax, ascite ou linfangioleiomiomas sintomáticos. Contudo, a descontinuação do tratamento com este fármaco resulta em declínio posterior da função pulmonar e crescimento de angiomiolipomas para as dimensões pré-tratamento. Tal facto sugere a necessidade de cronicidade da terapêutica. [3, 20]

Inibidores de mTOR regulam também algumas funções de osteoclastos, nomeadamente a produção de catépsina K, presente em células LAM. Assim, é possível presumir que inibidores de mTOR exerçam parte da sua função através da limitação da destruição da estrutura pulmonar. [1]

Tendo em conta os efeitos benéficos da inibição de mTOR1, o tratamento mais eficaz de LAM poderá, provavelmente envolver um antagonista mTOR1 em combinação com fármacos capazes de anular os efeitos indesejados da inibição de mTOR1. [20]

A inibição de mTOR1 resulta num aumento da autofagia e da sobrevivência celular, o que reduz os efeitos benéficos destes fármacos. Hidroxicloroquina, um fármaco anti-malárico, inibe o crescimento das células neoplásicas e induz a morte celular. Em alguns ensaios in vitro, a combinação dos dois fármacos apresentou ser mais eficaz, no

entanto, estão a decorrer ensaios clínicos com utilização de sirolimus e hidroxicloroquina em doentes LAM. [3, 20]

Outros agentes farmacológicos inibem a autofagia induzida pela inibição de mTOR1, nomeadamente resveratrol. A combinação de sirolimus com aquele polifenol presente em frutas e vinho tinto mostrou bons resultados em diversos estudos in vitro. [20]

Uma redução da autofagia eleva os níveis da quinase Src em células TSC +/- e em tecido pulmonar de doentes com LAM. A inibição desta enzima diminui a capacidade de metastização, invasão e colonização dos pulmões por estas células. [20]

A deficiência de tuberina que se verifica nas células com mutações no gene TSC2 resulta em actividade aumentada de Rho GTPase e aumento da sobrevivência celular, um efeito mediado por mTOR2. As Estatinas, especialmente sinvastatina, inibem Rho GTPases promovendo a apoptose celular. Em combinação com sirolimus ou everolimus, sinvastatina pode promover a prevenção de destruição pulmonar e por esta razão, decorrem estudos clínicos de investigação do efeito destes fármacos em doentes com LAM. [3]

Um estudo de 2008 não demonstra a existência de relação entre a utilização de estatinas e a resposta de angiomiolipomas à terapêutica com sirolimus. Um outro estudo de 2009 demonstra que a taxa de declínio de DLCO em doentes LAM medicados com estatinas por hipercolesterolemia é maior que em doentes não medicados com estatinas. [20]

Como as MMP parecem desempenhar um papel fundamental na linfangiogénese da LAM, um inibidor da sua actividade, a Doxíciclina, está a ser estudado em ensaios clínicos que visam avaliar os seus efeitos potencialmente benéficos no tratamento da LAM [20].

Está documentado de que a Doxíciclina diminui os níveis plasmáticos e urinários de MMP-9 e MMP-2, aumenta FEV1 em doentes com doença ligeira e os níveis de oxigénio durante a prática de exercício físico, no entanto, a sua eficácia ainda não foi comprovada. Pensa-se que a Doxíciclina tenha capacidade de alterar a migração e o crescimento celular neoplásico, inclusive o crescimento de células musculares lisas, a

angiogénese pela inibição do factor de crescimento básico de fibroblastos (bFGF) e a linfangiogénese. [1, 2, 20]

A terapêutica anti-VEGF ou o bloqueio dos receptores de VEGF encontra-se também em fase de investigação pois os níveis plasmáticos aumentados de VEGF estão relacionados com a gravidade da doença. Em modelos animais, a combinação de sirolimus com inibidores de receptores 1, 2 e 3 de VEGF diminui o tamanho de tumores e aumenta a sobrevivência de forma mais eficaz que sirolimus. Um outro inibidor da linfangiogénese derivado do colagénio IV, lamstatina, está em fase de investigação- [3, 20]

Existem ainda outros tratamentos em investigação como os inibidores de aromatase (letrozole) ou inibidores de receptores de estrogénios, interferão – γ tal como estão em investigação fármacos cujos alvos se encontram alterados nesta doença como STAT 3 e Rheb. [20]

Na LAM, o pneumotórax é uma complicação precoce e frequente, devendo ser manuseado imediata e correctamente de forma a diminuir a taxa de recorrência e a morbilidade. Tendo em conta a persistência da dificuldade respiratória e as altas taxas de recorrência ao tratamento conservador (tratamento mais usado no primeiro pneumotórax), está recomendado um tratamento definitivo através de pleurodese química ou cirúrgica. A pleurodese com talco é a modalidade mais utilizada, embora esteja frequentemente associada a cicatrizes pleurais e dor crónica. [1, 2, 4, 5, 10, 17, 18, 20]

Um estudo divulgou que, após terapêutica conservadora, a taxa de recorrência é de 66%, no entanto com pleurodese química ou cirúrgica diminui para 27% e 32%, respectivamente. Está, por esta razão, recomendada a realização imediata de pleurodese no pneumotórax inicial de cada hemitórax. [1, 5, 17, 20]

O tratamento do derrame pleural, depende da dimensão e do impacto clínico que este acarreta, devendo ser sempre instituída uma dieta sem gorduras com suplementos de triglicéridos de cadeias médias, de modo a minimizar a quantidade de quilotórax formado. Numa abordagem inicial, uma atitude expectante ou a realização de toracocentese, podem ser suficientes. É de salientar no entanto, que sucessivas toracocenteses são propícias ao desenvolvimento de malnutrição e de complicações

infecciosas. Não obstante, tal como no pneumotórax, a maioria dos casos requer pleurodese química ou cirúrgica, preferencialmente com talco, a qual pode ser eficaz se a taxa de linfa gerada for reduzida através de dieta sem gorduras antes, durante e após a intervenção cirúrgica. [1, 5, 18, 20]

Existem alguns dados, sobre os benefícios da medroxiprogesterona, da somatostatina e ocreotido e dos shunts pleurovenosos e pleuroperitoneais no tratamento da quilotorax, contudo a experiência sobre estas modalidades terapêuticas é reduzida. [18, 20]

A presença de ascite, edema periférico e de linfangioleiomiomas, pode causar sintomatologia grave, devendo nestes casos ser considerado tratamento com shunt venoso-peritoneal, mesmo com experiência limitada no assunto, já que não se obtiverem benefícios com a implementação de tubo de drenagem continua, dieta pobre em gorduras, diuréticos ou medroxiprogesterona. O octreótido pode também ser eficaz no tratamento de ascite incapacitante e dos grandes linfangioleiomiomatomas. [18, 20]

Sirolimus diminui o volume de linfa de derrames pleurais, o tamanho de linfangioleiomiomas, o volume de ascite e infiltrados pulmonares causados por acumulação de linfa tal como melhora a função pulmonar. Desta forma, é considerado o tratamento a realizar em doentes com estas manifestações. A diminuição e desaparecimento de linfangioleiomiomas ocorre em poucos meses mas a resolução de quilotorax é mais demorada. Assim, se o doente apresentar dificuldade respiratória significativa, poderá ser realizada uma toranocentese. [20]

Linfangioleiomiomas não devem ser parcialmente ressecados ou removidos cirurgicamente pelo risco de ascite e quilotorax.[18]

Os angiomiolipomas apresentam como principal complicação a hemorragia, especialmente se maiores de 4 cm, sendo o risco tanto maior quanto maior e mais vascularizado for o angiomiolipoma, pelo que lesões a partir de 4cm ou que apresentem aneurismas com diâmetro superior a 5 mm devem ser periodicamente vigiadas por TC. Caso excedam este limite ou em presença de hemorragia aguda ou dor severa, devem ser manipulados preferencialmente por técnicas conservadoras, nomeadamente embolização (1ª linha), cauterização eléctrica ou nefrectomia parcial, e só em último recurso por nefrectomia total. [1, 5, 18, 20]

Inibidores de mTORC1 estão associados a uma diminuição do tamanho de angiomiolipomas renais em 44 a 50% dos doentes com TSC-LAM e S-LAM. No entanto, após o término da terapêutica, tendem a retomar o seu tamanho inicial. Apesar da cronicidade da terapêutica, esta poderá ser a abordagem inicial de grandes angiomiolipomas, estando a embolização reservada para hemorragia aguda e doentes que não toleram estes fármacos. [20]

Doentes com LAM, especialmente se pós-menopáusicas, devem realizar periodicamente avaliação da densidade mineral óssea através de densitometria óssea. Se esta avaliação revelar a presença de osteoporose ou após a realização de transplante pulmonar, deverá ser realizada terapêutica farmacológica com bifosfonatos e exercício físico de carga. O uso de progesterona não parece acelerar o desenvolvimento de osteoporose. [4, 5]

Aproximadamente, 20% das doentes apresentam resposta significativa ao tratamento inalatório com beta-agonistas. Estes doentes apresentam, normalmente, obstrução ao fluxo aéreo e têm uma taxa de declínio de FEV1 mais rápida. Alguns doentes apresentam sibilância, especialmente durante a prática de exercício físico, e é-lhes recomendado tratamento com broncodilatadores. Não existe evidência de eficácia da administração de corticosteróides inalados ou sistémicos. [1, 4, 5]

A oxigenoterapia de longa duração, poderá ser útil na prevenção de hipoxémia e no aumento da tolerância ao exercício físico, diminuindo a resposta ventilatória e prevenindo a hipertensão pulmonar induzida por este. [1, 18]

As doentes devem ser aconselhadas a manter um peso adequado e proibidas de apresentar hábitos tabágicos. A reabilitação pulmonar deve ser oferecida em doentes limitados pela dispneia. A vacinação profilática contra influenza e pneumococos deve igualmente ser proposta a estas doentes.

Doentes com LAM ou TSC-LAM, assintomáticos, com função pulmonar preservada, não necessitam de precauções específicas ou evitar viajar de avião, excepto em caso de aparecimento de sintomatologia respiratória recente. Os casos de doença avançada devem ser avaliados quanto à necessidade de oxigénio durante o voo, de modo a prevenir hipoxemia e não devem viajar em caso de aparecimento de novos sintomas

respiratórios. De salientar que a ocorrência de pneumotórax relacionados com viagens de avião é inferior a 5%.

Todavia, o único tratamento que pode oferecer hipóteses de cura na LAM é o transplante pulmonar [10]. Todas as doentes com LAM e classificadas como classe III ou IV NYHA com diminuição severa da função pulmonar e diminuição da capacidade de realização de exercício físico ($VO_2 < 50\%$ do previsto e hipoxemia em repouso) devem ser referenciadas a um centro de transplantação [5]. Algumas doentes desenvolvem dispneia marcada, hipoxemia e DLCO reduzido durante o exercício mesmo na ausência de obstrução ao fluxo aéreo e requerem a realização de transplante pulmonar antes de FEV1 ser inferior a 30% do valor previsto [20].

Doentes com TSC-LAM são também candidatos a transplante pulmonar, porém, algumas co-morbilidades destes doentes podem ser considerados critérios de exclusão para esta terapêutica. [5]

Os resultados de vários estudos apontam para uma melhoria do FEV1 prévio de 24% para 48% após 6 meses de transplante, e uma taxa de sobrevivência superiores a 79% ao fim de um ano e superiores a 65% aos 5 anos pós transplante. [2, 4, 5, 20]

A existência de pleurodese prévia, pode dificultar a realização do plano de dissecação e consequentemente provocar hemorragia, durante a ressecção do pulmão nativo, o que pode ser fatal. Todavia, as complicações perioperatórias conseguem ser ultrapassadas na generalidade dos casos, pelo que não se considera, nem mesmo a pleurodese bilateral prévia, uma contra-indicação ao transplante. [4, 5, 17]

Apesar de não haver ainda nenhuma informação devidamente justificada e das taxas de sobrevivência semelhantes, o transplante de duplo pulmão é preferido por muitas unidades especializadas, por estar associado a melhor função pulmonar pós transplante e a menos complicações nomeadamente bronquiolite obliterante. [4, 5]

Follow up

Está recomendada a realização de uma TCAR, a todas as mulheres com pneumotórax espontâneo inexplicado, pneumotóraxes recorrentes, esclerose tuberosa ou enfisema na ausência de tabagismo. [4]

Para o seguimento de rotina da LAM, devem realizar-se provas de função pulmonar a cada 3-6 meses no primeiro ano após o diagnóstico e, posteriormente, a cada 3-12 meses dependendo da severidade da doença. Deve ainda realizar-se TCAR a cada 1-3 anos, consoante os sintomas e outras variáveis clínicas. [4, 5]

Prognóstico

A gravidade da doença deve ser avaliada por sintomatologia apresentada pela doente, TCAR, LHS, prova de marcha de 6 minutos e prova de esforço cardiopulmonar [20].

A avaliação do prognóstico de cada doente é difícil, no entanto, a extensão histológica da doença e algumas variáveis da função pulmonar, avaliados no momento do diagnóstico, apresentam algum valor preditivo da progressão da doença. [5]

FEV1 e DLCO são os melhores indicadores de progressão e gravidade de doença e de sobrevivência dos doentes, estando relacionados com a gravidade da doença definida por TCAR, LHS e prova de esforço cardiopulmonar. A taxa de diminuição de FEV1 está ainda inversamente relacionada com DLCO inicial e a idade da doente. [3, 5, 11, 13, 18]

As doentes diagnosticadas antes da menopausa apresentam uma diminuição mais rápida da função pulmonar tal como menor sobrevivência, estando desta forma a idade mais avançada e o estado pós-menopausa associados a menor diminuição de FEV1 e DLCO [3, 11, 18]. Também a perda de peso e o uso do oxigénio estão relacionados com menor taxa de sobrevivência. No entanto, o número de gravidezes e pneumotórax, a realização de pleurodese, a exposição ao tabaco, fumo ou poeiras não está relacionada com a sobrevivência das doentes [11]

Também uma maior resposta a broncodilatadores está associada a declínio mais acelerado da função pulmonar. [11]

Quanto maior a obstrução ao fluxo aéreo e a hiperinsuflação apresentados pela doente, pior será o prognóstico e menor será a taxa de sobrevivência. A presença de angiomiolipomas está associada a menor taxa de mortalidade, ao contrario da realização de terapia hormonal, nomeadamente progesterona. [11]

Diversos estudos apontam que as doentes cujo sintoma inicial foi um pneumotórax têm melhor função pulmonar e prognóstico mais favorável provavelmente pela idade mais jovem das doentes, ao contrário das doentes cujo modo de apresentação foi a dispneia que apresentam menor taxa de sobrevivência. No entanto, estudos recentes demonstram taxas de sobrevivência e de declínio destes parâmetros

semelhantes nestes dois grupos de doentes [3, 4, 11, 13]. Em doentes cujo FEV1 e DLCO sejam superiores a 40% do previsto, verifica-se uma maior diminuição da função pulmonar no grupo de doentes cuja dispneia foi a forma de apresentação da doença [3].

No exame histológico da biopsia pulmonar, um predomínio de lesões quísticas em vez de infiltrados celulares está associado a um pior prognóstico, tal como a presença de macrófagos com depósitos de hemossiderina. [3]

Quanto mais quistos visualizados na TCAR, mais grave será a doença apresentada pela doente com menores FEV1, DLCO e VO2max, maior hipoxemia induzida pelo exercício e menor taxa de sobrevivência que as doentes com predominância de lesões nodulares. [3]

Casos Clínicos e Discussão

- 1- L.M.F.S.D., 34 anos, sem antecedentes pessoais e familiares relevantes e com diagnóstico clínico e radiológico de LAM aos 27 anos de idade (2009) após pneumotórax secundário a pequeno quisto aéreo. Por recorrências bilaterais, realizou pleurodese em 2011, não apresentando mais nenhum episódio compatível com pneumotórax. Actualmente, encontra-se grávida e não estão relatadas intercorrências significativas.
- 2- P.C.O.S.C., 49 anos, com antecedentes de LES medicado desde há cerca de 16 anos, actualmente medicado com fosfato de cloroquina 250mg e deflazacorte 6mg, com diagnóstico de LAM aos 32 anos de idade (1999) confirmado por assinatura histológica em biópsia pulmonar por toracoscopia. Realizou ooforectomia bilateral e terapêutica hormonal. Pela ocorrência de recidiva de pneumotórax à esquerda, realiza pleurodese ipsilateral com tetraciclina no ano seguinte. À data da última consulta (dezembro de 2015) apresentava provas de função respiratória normais, exceptuando ligeira obstrução das pequenas vias aéreas, diminuição de DLCO e referia dispneia progressiva para médios esforços.
- 3- A.R.D.S., 32 anos, sem antecedentes pessoais e familiares relevantes, com diagnóstico de LAM aos 28 anos (2012) após pneumotórax espontâneo à direita. Em TAC de tórax de 2012 é relatada a presença de “múltiplas lesões quísticas aéreas milimétricas no parênquima pulmonar com espessamento dos septos interlobulares no terço inferior e imagem de infiltrado nodular denso no lobo inferior esquerdo”. Posteriormente, teve mais 3 pneumotórces à esquerda e 3 a direita. A RM realizada em 2013 apenas revelou alterações de natureza inespecífica. Realizou em 2014 pleurodese com talco por toracoscopia bilateral com recorrência de pneumotórax em Outubro de 2015. Desde o diagnóstico apresenta episódios ocasionais de dor torácica, dispneia para médios esforços e tosse seca. As provas de função respiratória apresentam diminuição de DLCO.

A LAM é uma doença pulmonar rara, que afecta quase exclusivamente, mulheres, maioritariamente em idade fértil. Os casos clínicos em discussão são referentes a mulheres de com diagnóstico de LAM aos 28 e 33 anos.

A forma de apresentação da LAM nestas doentes, através do aparecimento de um pneumotórax espontâneo, está de acordo com os dados da literatura, segundo os quais, o

pneumotórax constitui o primeiro sinal clínico da doença em 40% dos casos e ocorre predominantemente nas terceira e quarta décadas de vida.

A recidiva do pneumotórax é um evento comum, que ocorre numa taxa de 70%, ipsilateralmente em 50% das vezes, e o mesmo se pôde comprovar nos presentes casos clínicos. Está estimado que recorram, em média, 4 vezes no entanto, o número de recorrências nestas doentes é muito variável, excedendo o valor médio apresentado. Verifica-se ainda a redução do número de pneumotórax após a realização de pleurodeses, o que vem sustentar conclusões de estudos anteriores e as guidelines internacionais, que recomendam como terapêutica inicial de um pneumotórax, a realização de uma pleurodese química ou cirúrgica.

Nos segundo e terceiro caso apresentados, a doença apresenta um curso clínico insidioso, caracterizado pelo desenvolvimento progressivo de dispneia de esforço, o sintoma mais comum na LAM.

Nenhuma destas doentes apresenta qualquer outra sintomatologia típica da LAM, como derrame pleural, ascite, linfadenopatias e tumores abdominais, o que é compatível com a história natural da doença, pois estes são sintomas mais raros. Estes casos clínicos parecem tratar-se de LAM esporádica, uma vez que as doentes apresentam unicamente afecção pulmonar, sem qualquer sintomatologia compatível com esclerose tuberosa. A RM realizada pela doente A.R.D.S. apresenta apenas alterações de natureza inespecífica.

A LAM pode excepcionalmente, manifestar-se isoladamente no abdómen, mas na maioria dos casos as manifestações pulmonares predominam. Nestas doentes, não foram detectadas até à data, a presença de manifestações extrapulmonares, nomeadamente angiomiolipomas e linfangioleiomiomas.

O diagnóstico correcto na LAM, perante um contexto clínico sugestivo, mesmo em presença de uma radiografia torácica normal, requer a realização de uma TCAR pulmonar, pois esta apresenta um valor diagnóstico superior e por vezes definitivo. A TCAR pulmonar das doentes L.M.F.S.D. e A.R.D.S. apresentavam alterações compatíveis com as lesões de LAM, previstas na literatura, nomeadamente, múltiplas lesões quísticas no parênquima pulmonar, de paredes finas e limites bem definidos. No caso da doente P.C.O.S.C., o diagnóstico foi confirmado por biopsia de tecido pulmonar.

As provas de função respiratória revelam habitualmente, um padrão obstrutivo ou misto, com aumento da CPT e diminuição da DLCO e do FEV1. Nas doentes

P.C.O.S.C. e A.R.D.S. as provas de função respiratória apresentam efectivamente uma diminuição de DLCO no entanto, apenas a primeira apresenta padrão obstrutivo de pequenas vias aéreas.

Apesar dos efeitos da gravidez e dos estrogénios exógenos na LAM, não estarem cientificamente comprovados, é de salientar que a doente L.M.F.S.D. se encontra grávida sem intercorrências significativas relatadas.

Apesar de P.C.O.S.C. ter realizado ooforectomia e terapêutica hormonal aquando do seu diagnóstico, não existem evidências de que este procedimento possa atrasar a progressão da doença, não se encontrando, actualmente, preconizada a sua realização.

Conclui-se então, que a LAM, apesar de rara, pode manifestar-se através de um quadro clínico inespecífico, mas a presença de dispneia de esforço, de um pneumotórax espontâneo ou de derrame pleural, numa mulher em idade reprodutiva, deve levantar sempre esta hipótese. Esta doença progride de forma insidiosa mas a recorrência de pneumotórax ocorre na maioria das doenças, pelo que a realização de pleurodese é recomendada.

Apesar de não haver ainda terapêutica eficaz aprovada, avanços recentes e uma melhor compreensão da biologia molecular da doença, podem fornecer a base para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Bibliografia

- 1 –Harari S, Torre O, Moss O. Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir Ver.* 2011 Mar. 20(119):34-44
- 2 – Mavroudi M et al. Lymphangioleiomyomatosis: current and future. *J Thorac Dis* 2011. 5(1):74-75
- 3 –Taveira-DaSilva A, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of Lymphangioleiomyomatosis *Clinical Epidemiology* 2015;7 249-257
- 4 –McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: A Clinical Update. *CHEST.* 2008. 133:507-516
- 5 – Johnson SR, Cordier JF et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010. 35:14-26
- 6 - Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012 Oct. 33(5):48697
- 7 –Johnson S. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999. 54:254-264
- 8 – McCormack FX, Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, Fourth Edition. Mason RJ, et al., eds. Elsevier Inc., 2005.
- 9 – Taveira-DaSilva A, Moss J. Progress in the treatment of Lymphangioleiomyomatosis: from bench to bedside. *Rev Port Pneumol.* 2012. 18(3):142---144
- 10 – Hohman DW, Nogrehkar D, Ratnayake S. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *European Journal of Internal Medicine.* 2008. 319-324
- 11 - Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, Kinder BW. Clinical Predictors of Mortality and Cause of Death in Lymphangioleiomyomatosis: A Population-based Registry. *Lung.* 2013. 191:35–42

- 12 –Junior PM, Carvalho CRR. Linfangioleiomiomatose pulmonar. J Bras Pneumol. 2004. 30(1) 66-77
- 13 - Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007. 293(3): L800–L808
- 14 - Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB et al (2004) Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. Thorax 59(9):800–803
- 15 - Hayashida M, Seyama K, Inoue Y et al (2007) The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. Respirology 12(4):523–530
- 16 - Ryu JH, Moss J, Beck GJ et al (2006) The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. Am J Respir Crit Care Med 173(1):105–111
- 17 – Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: Effects on recurrence and lung transplantation complications. Chest 2006; 129:1274-1281.
- 18 - Taveira-DaSilva MA, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: A review. Cancer Control; Oct 2006; 276-85.
- 19 - Goncharova EA, Krymskaya VP. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis(LAM): Progress and current challenges. Journal of cellular biochemistry 2008;103:369-382.
- 20 – Taveira-DaSilva AM, Moss J. Managment of lymphangioleiomyomatosis. F1000 Prime Reports. 2014. 6:116